

氏 名（本 籍）	こいけ よしかず 小池 良和（東京都）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 授 与 番 号	甲 第 665 号
学 位 授 与 日 付	平成 31 年 3 月 14 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Anti-cell growth and anti-cancer stem cell activities of the non-canonical hedgehog inhibitor GANT61 in triple-negative breast cancer cells
審 査 委 員	教授 通山 薫 教授 塩谷 昭子 教授 高尾 俊弘

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

乳癌の克服はきわめて重要性の高いテーマであるが、乳癌の中でも **estrogen receptor 陰性、progesterone receptor 陰性、HER-2 陰性**のいわゆる **triple-negative 乳癌（TNBC）** はとくに悪性度が高く、新規治療法の開拓が望まれている。TNBC の増殖にはヘッジホッグ（Hh）シグナル伝達経路が重要な役割を担っていることがわかっており、とくに非古典的 Hh シグナル伝達経路の特異的阻害薬があらたな治療戦略として期待されている。そこで申請者は、3 種類の TNBC 細胞株を用いてインビトロ培養実験系における非古典的 Hh シグナル伝達経路阻害薬 GANT61 の増殖抑制効果とその機序を詳細に検討した。実験手法としては、細胞数測定、フローサイトメトリーによる細胞周期とアポトーシスの解析、癌幹細胞増殖アッセイ、PCR 法およびウェスタンブロット法による遺伝子・蛋白発現解析を用いた検討がなされた。

その結果、GANT61 は Hh シグナル伝達の亢進した TNBC 細胞株に対して低濃度で細胞周期遅延、高濃度でアポトーシスを誘導した。さらに GANT61 は TNBC 細胞株の癌幹細胞比率を低下させた。また乳癌に対する標準的治療薬であるパクリタキセルと GANT61 の併用実験で、細胞株の増殖抑制効果が増強されることも示された。以上のことから、GANT61 のような Hh シグナル伝達経路阻害薬が乳癌の新たな分子標的治療薬になる可能性が示唆された。

申請者の今回の研究は細胞株を用いた基礎的検討ではあるが、乳癌の化学療法の新たな展開を目指すうえで有用な知見を示したものであり、学位論文として十分な価値をもつと評価された。本内容はすでに **Breast Cancer** 誌に受理・掲載されている。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

まず申請者から主論文に関して約 15 分間にわたって研究成果が発表された。今回の研究の背景として、Hh シグナル伝達経路（古典的経路と非古典的経路）の説明と、この経路の乳癌細胞の増殖における意義、そして Hh シグナル伝達経路阻害薬の作用点が解説され、とくに **triple-negative** 乳癌（TNBC）の克服に向けて GANT61 を用いる基礎的研究の意義づけが示された。次に申請者から細胞株の培養系に GANT61 を添加して、細胞増殖や癌幹細胞活性への影響を評価する実験手法とその結果が具体的に提示され、結論に至る道程が述べられた。とくにパクリタキセルと GANT61 の併用実験によって、パクリタキセルのみでは到達できないような抗腫瘍効果が期待される点が強調された。考察では本研究成果から得られた課題と臨床応用への展望が述べられた。

その後 3 人の審査委員からおもに主論文の研究計画・材料と方法論・結果とその解釈・考察および結論に至るまで多数の質疑応答がおこなわれた。培養細胞株を用いた実験自体は緻密に行われ、細胞増殖やその抑制に関する実験手法とその結果は説得力のあるものであった。GANT61 を有効に作用させるためにはマイクロモル濃度という高濃度の薬剤を要することから、臨床応用に向けては現時点では限界があることが申請者自身ならびに審査委員からも指摘され、さらに患者検体を用いる検討の必要性など、今後の展開に向けた質疑応答がなされたが、申請者の回答・説明は概ね的確であった。

本研究は申請者の所属教室の主たるテーマである乳癌治療の新展開に資する基礎的研究であり、実験全体が申請者自身の努力に基づき遂行されたことは明白であること、その過程で申請者は大学院生として十分な学識と経験を積んできたことが示された。審査員による合議の結果、学位審査最終試験は合格と判定された。